

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

①9 **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 30 657 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 F 9/40**  
// C07M 7:00, C07F  
15/00

②1 Aktenzeichen: 197 30 657.8  
②2 Anmeldetag: 17. 7. 97  
④3 Offenlegungstag: 4. 6. 98

⑥6 Innere Priorität:  
196 47 885. 5      20. 11. 96  
  
⑦1 Anmelder:  
Degussa AG, 60311 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:  
Oehme, Günther, Prof. Dr., 18059 Rostock, DE;  
Schmidt, Ute, 18184 Roggentin, DE; Ziegler, Silke,  
22049 Hamburg, DE; Grassert, Ingrid, Dr., 18059  
Rostock, DE; Fischer, Christine, Dr., 18119 Rostock,  
DE

⑤6 Entgegenhaltungen:  
DE 1 96 17 941 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

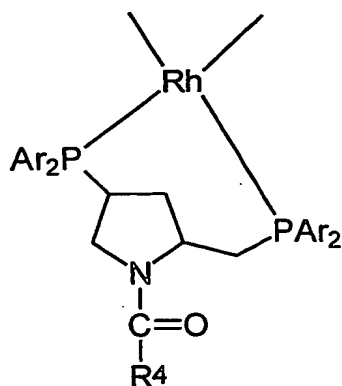
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren zur Herstellung arylsubstituierter aminoacylierter Phosphonsäurederivate mit Hilfe von Metallkomplexen chiraler amphiphiler Liganden

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung arylsubstituierter aminoacylierter Phosphonsäurederivate mit Hilfe von Metallkomplexen chiraler amphiphiler Liganden, indem erfindungsgemäß  $\alpha$ -N-acylgeschützte  $\beta$ -substituierte Alkenphosphonderivate in Gegenwart eines chiralen Rhodiumkatalysators in einem Lösungsmittel oder einer Suspension asymmetrisch hydriert werden. Durch den Einsatz des micellbildenden Katalysators wird die Hydrierung ungesättigter Phosphonsäurederivate in Wasser mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit ermöglicht, wobei sehr gute Enantiomerenüberschüsse erhalten werden.

DE 197 30 657 A 1





(III)

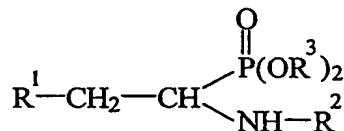
in der

$R^4 = (OCH_2-CH_2)_n OC_m H_{2m+1}$  und  $n \geq 4$  und  $m \geq 8$  und Ar = alkyl- oder halogensubstituierte Phenylreste bedeuten, oder wie er in der deutschen Patentanmeldung 196 17 941.6 beschrieben worden ist, in einem Lösungsmittel, vorzugsweise in Wasser, oder einer Suspension bei Temperaturen zwischen  $-20^\circ C$  und  $+50^\circ C$  und einem Wasserstoffdruck zwischen 0.1 und 10 MPa, besonders bevorzugt bei 0.1 MPa Wasserstoffdruck, und einem Katalysator/Substratverhältnis von 1 : 50 bis zu 1 : 2000, vorzugsweise bei 1 : 100 bis 500, asymmetrisch hydriert.

Die freien Valenzen des Zentralatoms des Komplexes der allgemeinen Formel III sollen andeuten, daß hier nicht näher bestimmte Liganden am Zentralatom koordiniert sind. Die genaue Ligandensphäre bei der Hydrierung ist von den potentiell zur Verfügung stehenden Ligandenmolekülen in der Mischung abhängig, auf jeden Fall aber variabel.

Erfolgt die Hydrierung bei tiefen Temperaturen, dient insbesondere ein Alkohol oder Gemische dergleichen mit Wasser als Lösungsmittel; Wasser wird dagegen bevorzugt bei  $+25^\circ C$  eingesetzt.

Die erfindungsgemäß erhaltenen arylsubstituierten aminoacylierten Phosphonsäurederivate besitzen die allgemeine Formel I,



I,

in der

$R^1$  = Phenyl, Fluorphenyl wie 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, Nitrophenyl wie 4-Nitrophenyl, Trifluormethyl, Alkylphenyl wie 4-Methylphenyl, Alkoxyphenyl wie 4-ethoxyphenyl oder Dimethoxyphenyl, Biphenyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2- oder 3-Furyl, Pyridyl wie 3- oder 4-Pyridyl, Naphthyl wie 1- oder 2-Naphthyl und Anthracenyl,  $R^2$  = Formyl, Acetyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl (Cbz), tert.-Butoxycarbonyl (BOC) und o-Nitrobenzoyl sowie  $R^3$  = H, Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl bedeuten.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I in optisch aktiver Form werden die prochiralen Vorstufen II unter den angegebenen milden Bedingungen in hoher Geschwindigkeit und in hoher Stereoselektivität durch den chiralen Katalysator asymmetrisch hydriert.

Der Katalysator wird durch Komplexbildung mit geeigneten Donatoratomen durch Umsatz mit Metallkomplexen hergestellt. Dabei ist es vorteilhaft, den genannten Prozeß in situ ablaufen zu lassen.

Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf der Verwendung von organisierten Systemen, die wegen ihrer supramolekularen Strukturen [(a) J. M. Lehn, Angew. Chem. 1988, 100, 91; (b) F. Vögtle, Supramolekulare Chemie, B. G. Teubner, Stuttgart, 1989] und wegen ihrer Verwendung als Mimetika für Enzymkatalysen; [(a) T. Kunitake, S. Shinkai, Adv. Phys. Org. Chem. 1980, 17, 435; (b) J. H. Fendler, Membrane Mimetic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1982; (c) C. A. Bunton, G. Savelli, Adv. Phys. Org. Chem. 1986, 22 213; (d) F. M. Menger, Angew. Chem. 1991, 103, 1104; (e) M. L. Carreto, S. Rubio, D. Pérez-Bendito, Analyst 1996, 121, 33R] großes Interesse beanspruchen.

Die Erfindung ist insbesondere durch den amphiphilen Katalysator gekennzeichnet, der in Wasser Micellen bildet, die den Ablauf von Hydrierreaktionen in Wasser erlauben und gegenüber einem nichtamphiphilen Katalysator in reinem Wasser extrem beschleunigen und für sich bei der Hydrierung von arylsubstituierten aminoacylierten Phosphonsäurederivaten zu Enantiomerenüberschüssen führen, die denen in Methanol als Lösungsmittel vergleichbar werden. So ist bei direktem Vergleich von Beispiel 5 mit den Beispielen 6 und 7 eine außerordentliche Aktivitätssteigerung von 720 min auf 33 min bzw. 55 min Halbwertszeit ( $t/2$ ) und eine Enantioselektivitätserhöhung von 91% ee auf bis zu 94% ee mit den neuen Liganden festzustellen. Die Selektivität läßt sich erfindungsgemäß noch durch Zusatz weiterer chiraler oder achiraler Amphiphiler (siehe Beispiele 8 bis 14), die keinen Metallkomplex gebunden enthalten, erhöhen, wobei vorteilhaft und nahezu optimal 10 bis 20 mol Amphiphil pro mol Katalysator zugesetzt werden sollten, höhere molare Zusätze aber auch toleriert werden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Zielprodukte besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die ihre Anwendung als Arzneimittel möglich machen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert, ohne sie jedoch einzuzengen.

## Durchführungsbeispiele

## Beispiele 1 bis 4

## Hydrierprozeß: Allgemeine Vorschrift in Methanol

Die Hydrierung von 0.5 mmol  $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylenphosphonsäuredimethylester wird bei 25 °C und 0.1 MPa Wasserstoffdruck in 7.5 ml Methanol unter Zugabe von 0.005 mmol  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  durchgeführt. Zur Bildung des Katalysators wird das Phosphan und der Rhodiumkomplex in einem sauerstofffreiem Hydriergefäß 15 min gerührt. Danach wird mit der Hydrierung begonnen. Die in den folgenden Beispielen angegebenen Werte für  $t/2$  geben die Zeit für die Aufnahme der Hälfte der theoretischen Wasserstoffmenge an.

## Beispiel 3

(S)- $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylphosphonsäuredimethylester

Nach der Hydrierung (siehe allgemeines Verfahren in Methanol) von  $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylenphosphonsäuredimethylester (0.5 mmol) in 7.5 ml Methanol in Gegenwart von 0.005 mmol des Komplekkatalysators, hergestellt aus 0.005 mol  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  und 1b (Formel III  $\text{R}^1=\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ ), wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in wenig Dichlormethan gelöst, über eine 5 cm Schicht von Kieselgel gefüllte Säule gegeben, wobei der Rhodiumkomplex entfernt und das Filtrat wieder erneut eingengt wird. Als Eluent wurde dabei Dichlormethan/Methanol=9/1 verwendet. Die Ausbeute beträgt 95 bis 99%. Der Enantiomerenüberschuß beträgt 97% ee und wird durch HPLC an einer Chiracel OD Säule (Fa. Baker Chemicals, Groß Gerau) am Liquid Chromatographen 1090, Hewlett-Packard, bestimmt.

Schmp. 115–118 °C, HPLC > 99% ee,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$  (333,3 g/mol)

Ber. (%): C 61,25, H 6,05, N 4,20, P 9,29

Gef. (%): C 61,28, H 6,12, N 4,23, P 9,91

$[\alpha]_D^{25} < \text{CHF} > 23 < \text{CHFBR} > \text{D} < \text{CHFBR} > < \text{CHF} > = 101,9$  ( $c = 1.01$ , Methanol). Die Konfiguration ist (S).

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  27,1 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

## Beispiele 5 bis 15

## Hydrierprozeß: Allgemeine Vorschrift in Wasser

Die Hydrierung von 0.5 mmol  $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -Phenylethylenphosphonsäuredimethylester wird bei 25 °C und 0.1 MPa Wasserstoffdruck in 7.5 ml Wasser unter Zugabe von 0.005 mmol  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  durchgeführt. Zur Bildung des Katalysators wird das amphiphile Phosphan, der Rhodiumkomplex (und das zusätzliche Amphiphil) in einem sauerstofffreiem Hydriergefäß 15 min gerührt. Danach wird mit der Hydrierung begonnen. Die in den folgenden Beispielen angegebenen Werte für  $t/2$  geben die Zeit für die Aufnahme der Hälfte der theoretischen Wasserstoffmenge an.

## Beispiel 8

(S)- $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylphosphonsäuredimethylester

Nach beendeter Hydrierung von  $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylenphosphonsäure-dimethylester (0.5 mmol) in 7.5 ml Wasser in Gegenwart von 0.005 mmol des Komplekkatalysators, hergestellt aus 0.005 mol  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  und 1b (Formel III  $\text{R}^1=\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ ), und 0.1 mmol SDS wird die Mischung mit Chloroform extrahiert und von der wäßrigen Phase abgetrennt. Das Chloroform wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig Dichlormethan, über eine 5 cm Schicht von Kieselgel gefüllte Säule gegeben, wobei der Rhodiumkomplex entfernt und das Filtrat wieder erneut eingengt wird. Als Eluent wurde dabei Dichlormethan/Methanol=9/1 verwendet. Die Ausbeute beträgt 60 bis 70%. Der Enantiomerenüberschuß beträgt 98% ee und wird durch HPLC an einer Chiracel OD Säule (Fa. Baker Chemicals, Groß Gerau) am Liquid Chromatographen 1090, Hewlett-Packard, bestimmt.

Schmp. 115–118 °C, HPLC > 99% ee,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$  (333,3 g/mol)

Ber. (%): C 61,25, H 6,05, N 4,20, P 9,29

Gef. (%): C 61,47, H 6,06, N 4,03, P 9,38

$[\alpha]_D^{25} < \text{CHF} > 23 < \text{CHFBR} > \text{D} < \text{CHFBR} > < \text{CHF} > = 107.2$  ( $c = 1.01$ , Methanol). Die Konfiguration ist (S).

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  27,1 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

Die Beispiele sind tabellarisch zusammengefaßt und wurden gemäß der oben angegebenen Vorschriften analog ausgeführt.

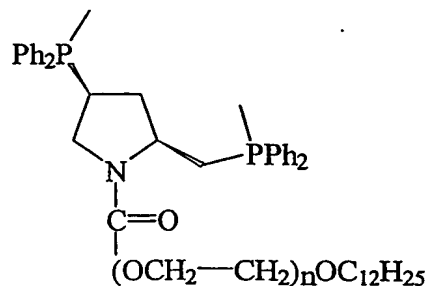
Substrat:  $\alpha$ -N-Benzoylamino- $\beta$ -phenylethylenphosphonsäuredimethylester (0.5 mmol) in 7.5 ml Lösungsmittel mit Hilfe von 0.005 mmol Katalysator.

Beispiel	Lsgm.	Ligand	zusätzliches Amphiphil (mmol)	t/2 min	ee % Konf. (S)
1	MeOH	BPPM	-	6	96
2	MeOH	1a	-	6	98
3	MeOH	1b	-	8	97
4	MeOH	1c	-	4	97
5	H <sub>2</sub> O	BPPM	-	720 Rh↓	91
6	H <sub>2</sub> O	BPPM	-	33	93
7	H <sub>2</sub> O	1c	-	55	95
8	H <sub>2</sub> O	1b	SDS (0.2)	4	98
9	H <sub>2</sub> O	1b	SDS (0.1)	8	97
10	H <sub>2</sub> O	1b	SDS (0.05)	10	97
11	H <sub>2</sub> O	1b	SDS (0.02)	16	96
12	H <sub>2</sub> O	1b	SDS (0.01)	19	95
13	H <sub>2</sub> O	1b	CTAHSO <sub>4</sub> (0.2)	11	98
14	H <sub>2</sub> O	1b	Tween 40 (0.01)	12	96
15	H <sub>2</sub> O	1c	SDS (0.2)	6	98

BPPM: N-t-Butyloxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinömethy-pyrrolidin

SDS: Sodiumdodecylsulfat

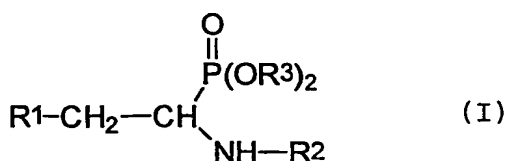
Die Liganden 1a, 1b und 1c entsprechen folgender Formel:



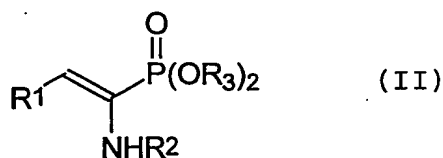
1a n = 4 1b n = 10 1c n = 23

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver arylsubstituierter Phosphonsäurederivate der allgemeinen Formel I



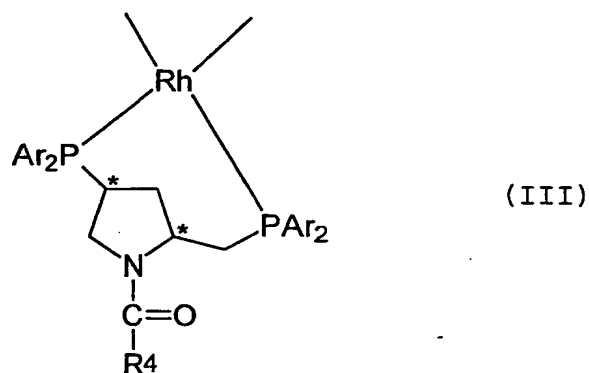
mit Hilfe von Metallkomplexen chiraler amphiphiler Liganden, **dadurch gekennzeichnet**, daß man  $\alpha$ -N-acylgeschützte  $\beta$ -substituierte Alkenphosphonsäuren der allgemeinen Formel II



in der

$\text{R}^1$  = Phenyl, Fluorphenyl wie 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, Nitrophenyl wie 4-Nitrophenyl, Trifluormethyl, Alkylphenyl wie 4-Methylphenyl, Alkoxyphenyl wie 4-Methoxyphenyl oder Dimethoxyphenyl, Biphenyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2- oder 3-Furyl, Pyridyl wie 3- oder 4-Pyridyl, Naphthyl wie 1- oder 2-Naphthyl und Anthracenyl,

$\text{R}^2$  = Formyl, Acetyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl (Cbz), tert.-Butoxycarbonyl (BOC) und o-Nitrobenzoyl sowie  $\text{R}^3$  = H, Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl bedeuten, in Gegenwart eines chiralen Rhodium-Katalysators der allgemeinen Formel III



in der

$\text{R}^4 = (\text{OCH}_2\text{-CH}_2)_n\text{OC}_m\text{H}_{2m+1}$  und  $n \geq 4$  und  $m \geq 8$  und

Ar = alkyl- oder halogensubstituierte Phenylreste bedeuten, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrierung in Wasser oder Wasser-Alkoholgemischen oder in einem Alkohol stattfindet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol Methanol ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Temperaturen von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+50^\circ\text{C}$  hydriert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einem Wasserstoffdruck zwischen 0,1 und 10 MPa hydriert.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Katalysator/Substrat-Verhältnis zwischen 1 : 50 und 1 : 2000 liegt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 0,1 MPa durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Katalysator/Substrat-Verhältnis zwischen 1 : 100 und 1 : 500 liegt.